ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Raplixa poudre pour colle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de poudre contient 79 mg de fibrinogène humain et 726 UI de thrombine humaine. Raplixa est disponible en trois différentes présentations : 0,5 gramme (39,5 mg de fibrinogène humain et 363 UI de thrombine humaine), 1 gramme (79 mg de fibrinogène humain et 726 UI de thrombine humaine) et 2 grammes (158 mg de fibrinogène humain et 1 452 UI de thrombine humaine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour colle
Poudre blanche et sèche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'appoint quand les techniques chirurgicales conventionnelles sont insuffisantes pour améliorer l'hémostase. Raplixa doit être utilisé en combinaison avec une éponge de gélatine approuvée (voir rubrique 5.1).

Raplixa est indiqué chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Seuls des chirurgiens expérimentés peuvent utiliser Raplixa, qui doit être employé en combinaison avec des éponges de gélatine. Les éponges de gélatine, qui portent la marque CE, sont fournies et emballées séparément (voir les consignes d'utilisation de l'éponge de gélatine spécifique sélectionnée).

<u>Posologie</u>
La quantité de Raplixa à appliquer et la fréquence d'application doivent toujours être adaptées aux besoins cliniques sous-jacents du patient. La dose à appliquer dépend de divers facteurs dont, entre autres, le type d'intervention chirurgicale, l'étendue de l'aire de surface à traiter, la sévérité du saignement, le mode d'application sélectionné par le chirurgien et le nombre d'applications. Le chirurgien traitant doit adapter l'application du médicament pour chaque patient. Lors des essais cliniques, les doses produites avec une fine couche de Raplixa ont généralement été dans la plage de 0,3 à 2 g. Pour certaines procédures, p. ex. la résection hépatique, une quantité plus importante de Raplixa peut être nécessaire. La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application envisagé d'une fine couche de Raplixa. Une éponge de gélatine absorbable (humidifiée avec une solution physiologique salée) est ensuite placée sur ce site. L'application peut être répétée si nécessaire.

La dose requise de Raplixa peut varier en fonction de l'étendue de la zone à traiter. Lors des essais cliniques, des quantités allant de 0,5 g à 1 g en moyenne ont été appliquées sur les sites hémorragiques d'une taille relativement limitée (<10 cm^2) tandis que les sites plus étendus (10-100 cm^2) ont nécessité 1 à 2 grammes. D'après les expériences *in vitro*, il est établi que l'application de 1 g par le dispositif RaplixaSpray permet de couvrir 100 cm^2. La quantité maximale de Raplixa recommandée est de 3 grammes.

Le tableau ci-dessous indique la dose de Raplixa qui requise en fonction de l'étendue de l'aire de surface à traiter.

Tableau 1 : Dose de Raplixa requise

Aire de surface maximale Application directe au moyen du flacon	**Aire de surface maximale Application au moyen du RaplixaSpray**	**Modèle de conditionnement de Raplixa**
25 cm^2	50 cm^2	0,5 g
50 cm^2	100 cm^2	1 g

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Raplixa chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible, et il n'est donc pas recommandé d'utiliser Raplixa chez les enfants et les adolescents.

Patients âgés
Aucune adaptation de la dose n'est requise.

Mode et voie d'administration
Réservé à un usage épilésionnel.
Pour les instructions concernant l'utilisation du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Raplixa peut être appliqué conformément à l'une des méthodes suivantes, le choix dépend du type d'intervention chirurgicale, de la localisation et de l'étendue du site et de la sévérité du saignement :

Application directe suivie par la pose d'une éponge de gélatine
La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur la surface à traiter puis sur une éponge de gélatine portant la marque CE découpée à la taille appropriée sur laquelle une pression manuelle avec une gaze stérile est appliquée.

Application directement sur une éponge de gélatine
La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur une éponge de gélatine portant la marque CE humidifiée avec une solution physiologique salée puis celle-ci est posée sur le site hémorragique. Si une éponge de gélatine humidifiée est utilisée, il convient de déposer une fine couche de Raplixa sur l'éponge immédiatement avant l'application sur le site hémorragique.

Application en pulvérisation au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par la pose d'une éponge de gélatine
Le flacon et le dispositif RaplixaSpray sont retirés de leurs sachets respectifs préservant la stérilité. Raccorder le dispositif RaplixaSpray au régulateur de pression de ProFibrix réglé sur une pression de 1,5 bar (22 psi) et, par ce biais, à une unité d'alimentation en CO_2 gazeux de qualité médicale (le CO_2 est recommandé ; Raplixa peut également être utilisé avec de l'air de qualité médicale).

Le flacon doit être tenu à la verticale, secoué délicatement, la bague en aluminium et le bouchon en caoutchouc doivent être retirés.

Le flacon contenant la poudre est raccordé au dispositif RaplixaSpray en plaçant le dispositif inversé sur le flacon et en poussant ce dernier en place.

Le dispositif RaplixaSpray sert à pulvériser la poudre sur le site hémorragique puis l'éponge de gélatine est appliquée (voir Consignes pour l'utilisation du dispositif RaplixaSpray et d'une éponge de gélatine).
L'application doit être effectuée dans les 2 heures qui suivent le raccordement du flacon au dispositif.
Le dispositif RaplixaSpray tel que fourni est équipé d'une buse rigide. Selon l'usage envisagé et les préférences du chirurgien, il est possible de retirer cette buse et de la remplacer par une buse flexible.

Pour parer au risque potentiel d'embolie gazeuse engageant le pronostic vital, il est recommandé de pulvériser Raplixa au moyen de CO_2 sous pression. Raplixa peut aussi être utilisé avec de l'air de qualité médicale (voir rubriques 4.4 et 6.6).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux principes actifs de Raplixa ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Raplixa ne doit pas être appliqué en intravasculaire.
Raplixa ne doit pas appliqué en pulvérisation lors de procédures endoscopiques ou laparoscopiques.
Raplixa ne doit pas être utilisé en tant que colle pour la fixation de patchs. Raplixa ne doit pas être utilisé en tant que colle pour les intestins (anastomoses gastro-intestinales).
Ne pas utiliser Raplixa pour le traitement d'une hémorragie artérielle majeure.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation et application
Réservé à un usage épilésionnel. Ne pas appliquer en intravasculaire. Respecter les consignes spécifiques à l'usage de l'éponge de gélatine absorbable.
Ne pas utiliser Raplixa (et l'éponge de gélatine) dans des zones contaminées du corps, ou en la présence d'une infection active.

Application intravasculaire
Des complications thromboemboliques engageant le pronostic vital peuvent survenir si le médicament est accidentellement appliqué en intravasculaire.

Embolie gazeuse
Des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation de dispositifs de pulvérisation équipés d'un régulateur de pression pour administrer des colles/hémostatiques à base de fibrine. Ces évènements semblent être liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire. Le risque semble plus élevé quand les colles à base de fibrine sont pulvérisées avec de l'air et non avec du CO_2 et, de ce fait, il ne peut pas être écarté avec Raplixa. Avant d'administrer Raplixa, des précautions doivent être prises pour s'assurer que les parties du corps situées hors de la zone d'application désirée sont suffisamment protégées (couvertes) pour éviter que des tissus adhèrent aux sites non désirés. L'application de Raplixa en pulvérisation doit être utilisée uniquement s'il est possible d'évaluer avec précision la distance de pulvérisation. La distance par rapport au tissu et la pression de pulvérisation doivent se situer dans les plages recommandées par le fabricant (voir le tableau à la rubrique 6.6 où sont indiquées la pression et la distance).

Lors de la pulvérisation de Raplixa, une surveillance des modifications de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du taux de CO_2 en fin d'expiration s'impose en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.
Si ce médicament est appliqué au moyen de buses auxiliaires, respecter les consignes d'emploi de ces buses.

Réactions d'hypersensibilité
Comme avec tout médicament de nature protéique, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles. Les signes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité comprennent : éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante hypotension et anaphylaxie. Si ces symptômes apparaissent, l'administration doit être interrompue immédiatement En cas de choc, le traitement médical classique de l'état de choc doit être instauré.

Agents infectieux transmissibles
Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par le biais de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche de marqueurs spécifiques d'infections sur chaque don et les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre d'étapes d'inactivation/d'élimination virale dans le procédé de fabrication. Toutefois, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux.
Les mesures mises en place sont considérées comme efficaces vis-à-vis de virus enveloppés comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC).
Ces mesures peuvent être d'une efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. L'infection à parvovirus B19 peut être grave chez la femme enceinte (infection fœtale) et chez les personnes qui présentent une immunodéficience ou un accroissement de l'érythropoïèse (p. ex. une anémie hémolytique).

Autres mises en garde
Les études menées avec Raplixa ont porté sur des patients subissant une chirurgie rachidienne, une chirurgie vasculaire, une chirurgie des tissus mous et une résection hépatique. L'expérience relative à l'application de la poudre au moyen du dispositif RaplixaSpray lors d'une chirurgie vasculaire est limitée.
Aucune donnée n'est disponible à l'appui de l'utilisation de ce produit comme colle tissulaire, lors d'interventions neurochirurgicales, dans le contrôle des saignements par application via un endoscope flexible ou pour le scellement d'anastomoses gastro-intestinales.

Chaque fois que Raplixa est administré à un patient, il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien permanent entre le patient et le lot de produit.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.
Raplixa peut être dénaturé suite à une exposition à des solutions contenant de l'alcool, de l'iode ou des métaux lourds (p. ex. des solutions antiseptiques). Les substances de ce type doivent être éliminées autant que possible avant l'application du produit.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement
Aucune étude sur les effets de Raplixa sur la reproduction chez l'animal n'a été effectuée. La sécurité d'utilisation de Raplixa pendant la grossesse ou l'allaitement chez l'être humain n'a pas été établie dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.
Le médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Fertilité
Aucune étude sur les effets de Raplixa sur la fertilité n'a été effectuée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité
Des réactions d'hypersensibilité ou allergiques (qui peuvent se manifester par un œdème de Quincke, des sensations de brûlure et de piqûre au site d'application, un bronchospasme, des frissons, des bouffées vasomotrice, une urticaire généralisée, des céphalées, des éruptions urticariennes, une hypotension, une léthargie, des nausées, une agitation, une tachycardie, une oppression thoracique, des fourmillements, des vomissements et une respiration sifflante) peuvent survenir dans de rares cas chez des patients traités par des colles/hémostatiques à base de fibrine : ces réactions ont évolué vers une anaphylaxie sévère. Ces réactions peuvent être observées surtout si la préparation est appliquée de façon répétée ou administrée à des patients qui présentent une hypersensibilité connue à des composants du médicament.

Des anticorps dirigés contre des composants de la colle de fibrine/des produits hémostatiques sont produits dans des rares cas.
Une injection intravasculaire accidentelle est susceptible d'entraîner un événement thromboembolique et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), ainsi que d'induire un risque de réaction anaphylactique (voir rubrique 4.4).

Des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation de dispositifs de pulvérisation équipés d'un régulateur de pression pour administrer une colle à base de fibrine. Ces évènements semblent être liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire. Le risque semble plus élevé quand les colles à base de fibrine sont pulvérisées avec de l'air et non avec du CO_2 et, de ce fait, il ne peut pas être exclu avec Raplixa.

En ce qui concerne la sécurité relevant des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent (≥1/100 - <1/10)**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Insomnie Prurit

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9. Surdosage

Dans l'éventualité d'un surdosage, une surveillance étroite des patients s'impose pour identifier tout signe ou symptôme évocateur de réactions indésirables, et un traitement symptomatique et des mesures de soutien appropriées doivent être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hémostatiques locaux, autres hémostatiques
Code ATC : B02BC30

Mécanisme d'action
Le système d'adhésion de la fibrine déclenche la phase finale de la coagulation sanguine physiologique. La conversion du fibrinogène en fibrine se produit par fractionnement du fibrinogène en monomères de fibrine et en fibrinopeptides. Les monomères de fibrine s'agrègent et forment un caillot fibrineux. Le facteur XIIIa, qui est activé à partir du facteur XIII par la thrombine, produit la réticulation de la fibrine. La conversion du fibrinogène et la réticulation de la fibrine sont deux mécanismes qui requièrent des ions calcium.

Au cours de la cicatrisation de la lésion, la plasmine induit une augmentation de l'activité fibrinolytique et une décomposition de la fibrine en ses produits de dégradation est amorcée.
Les études cliniques mettant en évidence une hémostase avec Raplixa ont été menées chez des patients subissant une chirurgie rachidienne (n=146), une chirurgie vasculaire (n=137), une chirurgie hépatique (n=158) et une chirurgie des tissus mous (n=125).

Des études cliniques ont été réalisées dans l'UE avec l'éponge de gélatine Spongostan portant la marque CE. Le saignement aux sites ciblés était léger ou modéré. Les techniques chirurgicales conventionnelles telles que les sutures, la ligature et la cautérisation étaient inefficaces ou non réalisables. L'association de Raplixa et d'une éponge de gélatine a réduit de 2 minutes au maximum le temps médian requis pour obtenir l'hémostase aux sites ciblés, comparé à l'utilisation d'une éponge de gélatine uniquement.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Raplixa dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans le traitement d'une hémorragie d'origine chirurgicale. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Raplixa est réservé à un usage épilésionnel. L'administration intravasculaire est contre-indiquée. En conséquence, aucune étude pharmacocinétique par voie intravasculaire n'a été réalisée chez l'homme. Les colles/hémostatiques à base de fibrine sont métabolisés de la même manière que la fibrine endogène par fibrinolyse et phagocytose.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Tréhalose
Chlorure de calcium
Albumine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorhydrate de L-arginine

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Raplixa ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

18 mois
Durée de conservation en cours d'utilisation : Raplixa doit être appliqué dans les 2 heures qui suivent la première ouverture du flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver entre + 2 °C et + 25 °C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture du flacon, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de Type I) contenant chacun 0,5 g, 1 g ou 2 g de poudre avec bouchon en caoutchouc et bague détachable en aluminium/plastique.

Présentation
Boîte de 1 flacon.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Raplixa est un mélange prêt à l'emploi de thrombine et de fibrinogène utilisé comme colle à base de fibrine qui se présente sous la forme d'une poudre sèche dans un flacon en verre contenant 0,5, 1 g ou 2 g de Raplixa qui est appliqué sur le site hémorragique directement à partir du flacon ou au moyen du dispositif d'administration RaplixaSpray. Raplixa doit être conservé à température ambiante contrôlée. Le sachet d'aluminium extérieur peut être ouvert en zone non stérile, mais le flacon doit être ouvert en champ stérile.

Trois méthodes d'application sont possibles : application directe de Raplixa sur le tissu hémorragique suivie par la pose d'une éponge de gélatine ou application de Raplixa tout d'abord sur une éponge de gélatine et application de celle-ci sur le tissu hémorragique ; ou application de la poudre Raplixa au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par la pose de l'éponge de gélatine.

Avant d'appliquer Raplixa sur la surface à traiter, la plaie doit être séchée au moyen de techniques conventionnelles (p. ex. par l'application intermittente de compresses ou de tampons d'ouate ou avec des dispositifs d'aspiration).

Ce médicament doit être reconstitué et administré conformément aux instructions et au moyen des dispositifs recommandés pour ce produit.

La quantité initiale de produit à appliquer sur un site anatomique donné ou sur une surface cible doit être suffisante pour couvrir entièrement le site d'application envisagé d'une fine couche de Raplixa. Une éponge de gélatine absorbable (humidifiée avec une solution physiologique salée) est ensuite placée sur ce site. L'application peut être répétée si nécessaire.

Application avec le dispositif RaplixaSpray
Sortir le flacon et le dispositif de leurs sachets respectifs préservant la stérilité. Raccorder le dispositif RaplixaSpray au régulateur de pression d'air ou de CO_2 de ProFibrix réglé sur une pression de 1,5 bar (22 psi) et, par ce biais, à une unité d'alimentation en CO_2 gazeux ou en air de qualité médicale. Tenir le flacon à la verticale, le secouer délicatement et retirer la bague en aluminium et le bouchon en caoutchouc.

Raccorder le flacon contenant la poudre au dispositif en plaçant le dispositif inversé sur le flacon et en poussant ce dernier en place. Raplixa ne doit pas être pulvérisé à une distance plus proche que celle recommandée par le fabricant du dispositif et dans aucun cas à moins de 5 cm de la surface tissulaire.

La pression doit être dans la plage recommandée par ProFibrix. L'application de Raplixa par pulvérisation doit se faire uniquement au moyen des accessoires fournis et la pression ne doit pas dépasser 1,5 bar (22 psi).

L'application doit être effectuée dans les 2 heures qui suivent le raccordement du flacon au dispositif. Le dispositif RaplixaSpray tel que fourni est équipé d'une buse rigide. Selon l'usage envisagé et les préférences du chirurgien, cette buse peut facilement être retirée et remplacée par une buse flexible. Pour parer au risque potentiel d'embolie gazeuse engageant le pronostic vital, il est recommandé de pulvériser Raplixa au moyen de CO_2 sous pression. Raplixa peut également être utilisé avec de l'air de qualité médicale. Voir rubrique 4.4.

Lors de la pulvérisation de Raplixa, une surveillance des modifications de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du taux de CO_2 en fin d'expiration s'impose en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.

Chirurgie	**Dispositif de pulvérisation à utiliser**	**Embouts applicateurs à utiliser**	**Régulateur de pression à utiliser**	**Distance recommandée par rapport au tissu cible**	**Pression de pulvérisation recommandée**
Chirurgie ouverte	1	1 ou 2	Régulateur de ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22 psi)

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ProFibrix BV (The Medicines Company)
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des principes actifs d'origine biologique
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Allemagne

CSL Behring GmbH
Goerzhaeuser Hof 1
35041 Marburg (Stadtteil Michelbach)
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots
Nova Laboratories Limited
Martin House, Gloucester Crescent, Wigston,
Leicester, Leicestershire, LE18 4YL,
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualise doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque,

ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la mise sur le marché de Raplixa dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme d'éducation, notamment des supports de communication, des modalités de distribution et de tout autre aspect du programme, avec les autorités nationales compétentes.

Le programme d'éducation a pour but d'accroître la sensibilisation quant au risque de survenue d'embolie gazeuse associé à l'usage du dispositif de pulvérisation de Raplixa et de fournir des instructions pour l'usage correct des régulateurs de pression.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra assurer que, dans chaque État membre dans lequel Raplixa est commercialisé, les documents pédagogiques suivants seront fournis à tous les professionnels de la santé qui seront amenés à utiliser Raplixa :

- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- le guide pour les professionnels de la santé.

Le guide pour les professionnels de la santé leur apportera des informations sur les éléments clés suivants:

- le risque d'embolie gazeuse menaçant le pronostic vital si le produit est pulvérisé incorrectement ;
- l'usage préféré de CO_2 sous pression au lieu d'air sous pression ;
- l'usage du dispositif de pulvérisation de Raplixa uniquement durant la chirurgie ouverte et non durant la chirurgie endoscopique ;
- l'usage de la pression appropriée (ne devant pas dépasser 1,5 bar ou 22 psi) et à une distance de 5 cm au moins du tissu ;
- la nécessité de sécher la plaie au moyen de techniques conventionnelles (p. ex. application intermittente de compresses, tampons d'ouate, utilisation de dispositifs d'aspiration) avant d'utiliser le produit ;
- la nécessité de surveiller étroitement la tension artérielle, le pouls, la saturation en oxygène et le taux de CO_2 en fin d'expiration durant la pulvérisation du produit, en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse ;
- la nécessité de déterminer le(s) régulateur(s) de pression devant être utilisé(s), conformément aux recommandations du fabricant et au mode d'emploi décrit dans le RCP.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE CARTONNÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Raplixa poudre pour colle
Fibrinogène humain/Thrombine humaine.

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Fibrinogène humain 79 mg/g
Thrombine humaine 726 UI/g

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Tréhalose
Chlorure de calcium
Albumine humaine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorhydrate de L-arginine

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour colle

1 flacon 0,5 g
1 flacon 1 g
1 flacon 2 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage épilésionnel.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre + 2 °C et + 25 °C.
Utiliser dans les 2 heures suivant l'ouverture du flacon.
Stérile.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ProFibrix BV (The Medicines Company)
Darwinweg 24 2333 CR Leiden, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

SACHET DE FEUILLE D'ALUMINIUM CONTRECOLLÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Raplixa poudre pour colle
Fibrinogène humain/Thrombine humaine.

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Fibrinogène humain 79 mg/g
Thrombine humaine 726 UI/g

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Tréhalose
Chlorure de calcium
Albumine humaine
Chlorure de sodium
Citrate de sodium
Chlorhydrate de L-arginine

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour colle

1 flacon 0,5 g
1 flacon 1 g
1 flacon 2 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage épilésionnel
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver entre + 2 °C et + 25 °C.
Utiliser dans les 2 heures suivant l'ouverture du flacon.
Stérile.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ProFibrix BV (The Medicines Company)
Darwinweg 24 2333 CR Leiden, Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/985/001
EU/1/14/985/002
EU/1/14/985/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Raplixa poudre pour colle

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 g
1 g
2 g
Fibrinogène humain 79 mg/g
Thrombine humaine 726 UI/g

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

RAPLIXA poudre pour colle
Fibrinogène humain/thrombine humaine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez l'un des effets indésirables, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Raplixa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Raplixa
3. Comment Raplixa est-il utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Raplixa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Raplixa et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active qu'est le fibrinogène est un concentré d'une protéine coagulable ; l'autre substance active, la thrombine, est une enzyme qui produit la coalescence de la protéine coagulable et entraîne ainsi la formation d'un bouchon.

Raplixa est appliqué lors d'interventions chirurgicales pour réduire les pertes et les suintements de sang pendant et après l'opération chez les adultes. Raplixa est utilisé en combinaison à une éponge de gélatine en application ou en pulvérisation sur le tissu incisé où il forme une couche qui contribue à enrayer les saignements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Raplixa ?

Ne recevez jamais Raplixa
- si vous êtes allergique au fibrinogène humain, à la thrombine humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- directement à l'intérieur d'un vaisseau sanguin
- dans des procédures endoscopiques (procédures qui utilisent un endoscope pour visualiser les organes internes) ou pour une micromanipulation chirurgicale
- en tant que colle pour la fixation de patchs
- en tant que colle pour les intestins (anastomoses gastro-intestinales)
- en cas de saignements artériels importants

Avertissements et précautions
- Quand Raplixa est appliqué pendant une intervention chirurgicale, le chirurgien doit veiller à ce que le médicament soit appliqué uniquement sur la surface du tissu. Raplixa ne doit pas être injecté dans des vaisseaux sanguins en raison du risque de formation de caillots potentiellement fatals.

- L’utilisation de Raplixa s’est avérée arrêter l’hémorragie uniquement dans la chirurgie visualisée au travers d’une incision (chirurgie ouverte).
- Raplixa sera appliqué sous la forme d’une fine couche. Un caillot trop épais risque d’avoir un impact négatif sur l’efficacité du médicament et le processus de cicatrisation de la plaie.

Des événements mettant en jeu le pronostic vital sont survenus lors de l’utilisation d’autres dispositifs de pulvérisation utilisant un régulateur de pression pour administrer d’autres colles à base de fibrine. Cet événement se produit quand une ou plusieurs bulle(s) d’air ou de gaz pénètrent dans une veine ou une artère et la bloquent. C’est ce que l’on appelle une embolie gazeuse. Ces événements semblent être liés à l’utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire. Le risque est peut-être plus élevé si la colle à base de fibrine est pulvérisée au moyen d’air et non de CO_2, et il ne peut donc pas être exclu avec Raplixa. Dans la mesure du possible, le dispositif de pulvérisation de Raplixa (RaplixaSpray) doit être utilisé uniquement si la distance de pulvérisation peut être évaluée avec précision.

Si Raplixa est appliqué au moyen d’un dispositif de pulvérisation, une pression définie située dans la plage recommandée par le fabricant du dispositif doit être utilisée. De plus, le dispositif de pulvérisation ne doit pas être utilisé à une distance plus proche que celles recommandées. Lors de la pulvérisation de Raplixa, la sécurité sera surveillée en raison du risque de survenue d’une embolie gazeuse. Le dispositif de pulvérisation et la buse auxiliaire sont fournis avec un mode d’emploi qui doit être strictement respecté.

- Les zones avoisinantes doivent être protégées afin que Raplixa soit assurément appliqué uniquement sur la surface à traiter.
- Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de la transmission d’agents infectieux sont mises en place. Ces mesures comprennent une sélection rigoureuse des donneurs de sang et de plasma permettant d’exclure ceux qui sont à risque de porter des infections et la recherche de signes de la présence de virus/d’infections sur chaque don et mélange de plasmas. Les fabricants de ces médicaments mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes d’inactivation ou d’élimination des virus dans le processus de traitement du sang et du plasma. En dépit de ces mesures, le risque de transmission d’agents infectieux ne peut pas être totalement exclu lors de l’administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ceci s’applique également à tout virus inconnu ou émergent ou à d’autres types d’agents infectieux.

Les mesures prises dans la fabrication du fibrinogène et de la thrombine sont considérées comme efficaces vis-à-vis de virus à enveloppe lipidique comme le VIH (virus de l’immunodéficience humaine), le virus de l’hépatite B et le virus de l’hépatite C. Ces mesures peuvent être d’une efficacité limitée vis-à-vis de virus non enveloppés comme le virus de l’hépatite A et le parvovirus B19 (responsable de l’érythème infectieux). L’infection à parvovirus B19 peut être grave chez la femme enceinte (infection fœtale) et chez les personnes qui présentent une déficience du système immunitaire ou certains types d’anémie (par exemple une anémie drépanocytaire ou une anémie hémolytique).

À chaque administration d’une dose de Raplixa, il est fortement recommandé au chirurgien d’enregistrer le nom et le numéro de lot du produit afin d’établir un registre des lots utilisés.

Enfants et adolescents
La sécurité et l’efficacité de Raplixa n’ont pas été évaluées chez les enfants.

Autres médicaments et Raplixa
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement
Raplixa ne doit pas être administré à des femmes enceintes ou qui allaitent. Il n’existe pas suffisamment d’information pour établir si l’utilisation de Raplixa pendant la grossesse ou l’allaitement est associée à un risque particulier.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

3. Comment Raplixa est-il utilisé ?

Seuls des chirurgiens expérimentés qui ont reçu une formation à ces fins peuvent utiliser Raplixa.

Votre chirurgien traitant vous administrera Raplixa pendant l'intervention chirurgicale.

Avant d'appliquer Raplixa sur la surface à traiter, la plaie doit être séchée au moyen de techniques conventionnelles (p. ex, par l'application intermittente de compresses ou de tampons d'ouate ou avec des dispositifs d'aspiration).

Il existe trois méthodes d'administration de Raplixa :
- Application de Raplixa directement à partir du flacon sur le site hémorragique suivie de l'application de l'éponge de gélatine.
- Application directement à partir du flacon sur une éponge de gélatine humidifiée, puis application sur le site hémorragique.
- La troisième méthode est l'application de Raplixa sur le site hémorragique en utilisant le dispositif de pulvérisation recommandé suivie par l'application de l'éponge de gélatine.

La quantité de Raplixa qui sera appliquée dépendra de la surface à traiter pendant l'intervention et de la sévérité de la perte de sang. Quand Raplixa est appliqué directement au site hémorragique chirurgical, une fine couche devrait être utilisée pour couvrir entièrement la zone de perte/suintement de sang. Si l'application d'une couche unique de Raplixa n'enraye pas complètement le saignement, une plus grande quantité peut être appliquée.

Si Raplixa est appliqué au moyen du dispositif de pulvérisation recommandé, votre chirurgien devra veiller à ce que la pression utilisée et la distance par rapport aux tissus se situent dans les plages recommandées par le fabricant, qui sont indiquées ci-dessous :

Chirurgie	**Dispositif de pulvérisation à utiliser**	**Embouts applicateurs à utiliser**	**Régulateur de pression à utiliser**	**Distance recommandée par rapport au tissu cible**	**Pression de pulvérisation recommandée**
Chirurgie ouverte	1	1 ou 2	Régulateur de ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22 psi)

Lors de la pulvérisation de Raplixa, une surveillance des modifications de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du taux de CO_2 en fin d'expiration s'impose en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les colles à base de fibrine peuvent dans de rares cas (chez jusqu'à 1 patient sur 1000) causer une réaction allergique. Une réaction allergique peut se manifester par un ou plusieurs des symptômes suivants : éruptions cutanées, éruptions urticariennes ou saillies ortiées (pustules rappelant les piqûres d'orties), oppression thoracique, frissons, bouffées congestives, maux de tête, tension artérielle basse, léthargie, nausées, agitation, augmentation de la fréquence cardiaque, fourmillements, vomissements ou respiration sifflante. Si vous avez des symptômes comme des vomissements sanguinolents, du sang dans les selles, du sang dans le drain sortant de votre abdomen, un gonflement ou une décoloration de

la peau de vos membres, une douleur thoracique et un essoufflement, et/ou tout autre symptôme associé à votre intervention chirurgicale, informez-en immédiatement votre médecin ou chirurgien.

Il est également possible que vous développiez des anticorps dirigés contre les protéines contenues dans Raplixa. Ces anticorps pourraient potentiellement interférer sur la coagulation de sang. La fréquence de ce type d'événement est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés :
Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Démangeaisons
- Difficultés à dormir

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Raplixa ?

Tenir ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
Conserver les flacons de poudre de Raplixa à une température comprise entre 2 °C et 25 °C.
La durée de conservation de Raplixa avant la première ouverture de l'emballage scellé est de 18 mois.
Raplixa doit être utilisé dans les 2 heures qui suivent l'ouverture du flacon.
Ne pas utiliser Raplixa si des signes d'altération de la bague de sertissage du flacon sont notés.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Raplixa
- Les substances actives sont le fibrinogène et la thrombine dérivés du plasma humain.

La composition de Raplixa par gramme de poudre est indiquée au Tableau 1.

Tableau 1: Composition de Raplixa (par gramme de poudre)

Composant	Quantité nominale	Source	Fonction
Fibrinogène humain	79 mg/g	Plasma humain	Substance active
Thrombine humaine	726 UI/g	Plasma humain	Substance active

- Les autres composants sont le tréhalose, le chlorure de calcium, l'albumine, le chlorure de sodium, le citrate sodique et le chlorhydrate de L-arginine.

Qu'est-ce que Raplixa et contenu de l'emballage extérieur
Raplixa se présente sous la forme d'une poudre sèche blanche et stérile prémélangée et prête à l'emploi fournie dans des flacons contenant 0,5 g, 1 g ou 2 g.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
ProFibrix BV (The Medicines Company)
Darwinweg 24
2333 CR Leiden
Pays-Bas
Téléphone : +31 (0)88 7308303

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel: +32 (0) 80081522
ou/oder +32 (0) 27006752
Email/E-Mail:
medical.information@themedco.com

Lietuva
The Medicines Company UK Ltd
Tel. Nr.: +370 880031794
arba +370 852140678
El. paštas: medical.information@themedco.com

България
The Medicines Company UK Ltd
Тел.: 00800 1103246
или +359(0) 24916041
e-mail: medical.information@themedco.com

Luxembourg/Luxemburg
The Medicines Company UK Ltd
Tél/Tel: +352 80028211
ou/oder +352 24871691
Email/E-Mail:
medical.information@themedco.com

Česká republika
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +420 800050070
nebo +420 239018449
E-mail: medical.information@themedco.com

Magyarország
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +36 (0) 680986235
vagy +36 (0) 617777410
E-mail: medical.information@themedco.com

Danmark
The Medicines Company UK Ltd
Tlf.nr.: +45 80251618
eller +45 43314966
E-mail: medical.information@themedco.com

Malta
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +356 80062399
jew +356 27780987
Email: medical.information@themedco.com

Deutschland
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +49 (0) 8007238819
oder +49 (0) 69299571318
E-Mail: medical.information@themedco.com

Nederland
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +31 (0) 8003712001
of +31 (0) 707709201
Email: medical.information@themedco.com

Eesti
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +372 8000044560
või +372 8801076
E-mail: medical.information@themedco.com

Norge
The Medicines Company UK Ltd
Tlf.: +47 80056935
eller +47 22310956
E-post: medical.information@themedco.com

Ελλάδα
The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: +30 0080044149444
ή: +30 2130022586
E-mail: medical.information@themedco.com

España
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: +34 900816435
o: +34 912768731
E-mail: medical.information@themedco.com

France
The Medicines Company France SAS
Tél (0)805542540
ou + 33 (0)1 41 29 75 75
ou + 33 (0)1 57 32 92 42
Email : medical.information@themedco.com

Hrvatska
The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
ili +41 44 828 1084
Email: medical.information@themedco.com

Ireland
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +353 1800812065
or +353 (0)19075583
Email: medical.information@themedco.com

Ísland
The Medicines Company UK Ltd
Sími: +354 8007260
eða +41 44 828 1084
Netfang: medical.information@themedco.com

Italia
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +39 800979546
o +39 (0)291294790
Email: medical.information@themedco.com

Κύπρος
The Medicines Company UK Ltd
Τηλ: +357 80092567
Τηλ: +357 022232390
E-mail: medical.information@themedco.com

Latvija
The Medicines Company UK Ltd
Tālr. +371 80004842
vai +371 67859709
E-pasts: medical.information@themedco.com

Österreich
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +43 (0) 800070265
oder +43 (0) 1206092417
E-Mail: medical.information@themedco.com

Polska
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: 800702695
lub +48 223060790
E-mail: medical.information@themedco.com

Portugal
The Medicines Company UK Ltd
Tel.: 800781355
o: +351 213665359
E-mail: medical.information@themedco.com

România
The Medicines Company UK Ltd
Tel: 00800 843 633 26
sau +41 44 828 1084
E-mail: medical.information@themedco.com

Slovenija
The Medicines Company UK Ltd
Tel: +386 (0) 80080631
ali +386 (0) 18888602
E-pošta: medical.information@themedco.com

Slovenská republika
The Medicines Company UK Ltd
Tel: + +421 0800606758
alebo +421 (0) 268622610
Email: medical.information@themedco.com

Suomi/Finland
The Medicines Company UK Ltd
Puh./tel. +358 (0) 800774218
tai +358 (0) 972519943
S-posti: medical.information@themedco.com

Sverige
The Medicines Company UK Ltd
Tfn: +46 (0) 20100527
eller +46 (0) 859366368
E-post: medical.information@themedco.com

United Kingdom
The Medicines Company UK Ltd
Tel: + (0)800 587 4149
or +44 (0)203 684 6344
Email: medical.information@themedco.com

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou envoyez un courriel à : medical.information@themedco.com.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Raplixa est un mélange prêt à l'emploi de thrombine et de fibrinogène utilisé comme colle à base de fibrine qui se présente sous la forme d'une poudre sèche dans un flacon en verre contenant 0,5, 1 g ou 2 g. Le médicament est appliqué sur le site hémorragique directement à partir du flacon, au moyen du dispositif d'administration RaplixaSpray ou sur une éponge de gélatine humidifiée qui est ensuite posée sur le site de l'hémorragie chirurgicale. Raplixa et le dispositif doivent être conservés à température ambiante contrôlée.

Avant d'appliquer Raplixa sur la surface à traiter, la plaie doit être séchée au moyen de techniques conventionnelles (p. ex. par l'application intermittente de compresses ou de tampons d'ouate ou avec des dispositifs d'aspiration).
Les éponges de gélatine doivent être manipulées et utilisées conformément aux instructions du fabricant fournies dans la notice contenue à l'intérieur de l'emballage.

Le tableau ci-dessous indique la dose de Raplixa requise en fonction de l'étendue de la surface à traiter.

Aire de surface maximale Application directe au moyen du flacon	**Aire de surface maximale Application au moyen du dispositif RaplixaSpray**	**Modèle de conditionnement de Raplixa**
25 cm^2	50 cm^2	0,5 g
50 cm^2	100 cm^2	1 g

Des doses plus élevées et allant jusqu'à 4 g (y compris pour une répétition de l'application et le traitement de plusieurs sites hémorragiques) sont éventuellement nécessaires.

Raplixa peut être appliqué conformément à l'une des méthodes suivantes, le choix dépendant du type d'intervention chirurgicale, de la localisation et de l'étendue du site et de la sévérité du saignement :

Application directe suivie par la pose d'une éponge de gélatine
La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur la surface à traiter puis sur une éponge de gélatine portant la marque CE découpée à la taille appropriée sur laquelle est appliquée une pression manuelle avec une gaze stérile.

Application directement sur une éponge de gélatine
La poudre est appliquée directement à partir du flacon sur une éponge de gélatine portant la marque CE humidifiée avec une solution physiologique salée, puis celle-ci est appliquée sur le site hémorragique. Si une éponge de gélatine humidifiée est utilisée, il convient de déposer une fine couche de Raplixa sur l'éponge immédiatement avant l'application sur le site hémorragique.

Application en pulvérisation au moyen du dispositif RaplixaSpray suivie par la pose d'une éponge de gélatine
Utiliser Raplixa uniquement avec le dispositif RaplixaSpray.

Le flacon et le dispositif RaplixaSpray doivent être retirés de leurs sachets respectifs préservant la stérilité.

Le dispositif RaplixaSpray est raccordé au régulateur de pression de ProFibrix réglé sur une pression de 1,5 bar (22 psi) et, par ce biais, à une unité d'alimentation en gaz de qualité médicale.

Le flacon doit être tenu à la verticale, secoué délicatement et la bague en aluminium et le bouchon en caoutchouc doivent être retirés.

Le flacon contenant la poudre est raccordé au dispositif RaplixaSpray en plaçant le dispositif inversé sur le flacon et en poussant ce dernier en place.

Le dispositif RaplixaSpray est utilisé pour pulvériser la poudre sur le site hémorragique puis la plaque de gélatine est appliquée (voir Instructions pour l'utilisation du dispositif RaplixaSpray et d'une éponge de gélatine).

L'application doit être effectuée dans les 2 heures qui suivent le raccordement du flacon au dispositif.

Le dispositif RaplixaSpray tel que fourni est équipé d'une buse rigide. Selon l'usage envisagé et les préférences du chirurgien, il est possible de retirer cette buse et de la remplacer par une buse flexible.

Des cas d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés lors de l'utilisation de dispositifs de pulvérisation équipés d'un régulateur de pression pour administrer la colle à base de fibrine. Ces évènements semblent être liés à l'utilisation du dispositif de pulvérisation à des pressions supérieures à celles recommandées et/ou à proximité étroite de la surface tissulaire. Le risque semble plus élevé quand les colles à base de fibrine sont pulvérisées avec de l'air et non avec du CO_2 et, de ce fait, il ne peut pas être exclu avec Raplixa.
Pour parer au risque potentiel d'embolie gazeuse mettant en jeu le pronostic vital, il est recommandé de pulvériser Raplixa au moyen de CO_2 sous pression. Raplixa peut également être utilisé avec de l'air de qualité médicale.

Lors de la pulvérisation de Raplixa, une surveillance des modifications de la tension artérielle, du pouls, de la saturation en oxygène et du taux de CO_2 en fin d'expiration s'impose en raison du risque de survenue d'une embolie gazeuse.
La pression utilisée pour la pulvérisation de Raplixa doit être dans la plage recommandée par ProFibrix. L'application de Raplixa par pulvérisation doit se faire uniquement au moyen des accessoires fournis et la pression ne doit pas dépasser 1,5 bar (22 psi). Raplixa ne doit pas être pulvérisé à une distance plus proche que celle recommandée par le fabricant du dispositif et dans aucun cas à moins de 5 cm de la surface tissulaire.

Chirurgie	**Dispositif de pulvérisation à utiliser**	**Embouts applicateurs à utiliser**	**Régulateur de pression à utiliser**	**Distance recommandée par rapport au tissu cible**	**Pression de pulvérisation recommandée**
Chirurgie ouverte	1	1 ou 2	Régulateur de ProFibrix	5 cm	1,5 bar (22 psi)

Élimination
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.